エビリファイ錠 1 mg
エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.1 緒言

大塚製薬株式会社

2.6.1　緒言

アリピプラゾールは，大塚製薬株式会社が合成・開発した非定型抗精神病薬であり，ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴としている。更に，セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用，及びドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。

日本では経口剤としては，1990 年より臨床試験が開始され，2006 年 1 月に統合失調症の効能で承認を取得し，同年 6 月よりエビリファイ錠 3 mg，同錠 6 mg 及び同散 1%が販売されている。その後, エビリファイ錠 12 mg, 同 OD 錠 3 mg, 同 OD 錠 6 mg, 同 OD 錠 12 mg 及び同 OD 錠 24 mg, 同内用液 0.1%も同効能で販売されている。また，追加効能として双極性障害における躁症状の改善が 2012 年 1 月に，うつ病・うつ状態が 2013 年 6 月に承認されている。更に，2015 年 5 月に持続性水懸筋注製剤が統合失調症の効能・効果で販売されている。

今回，新効能医薬品及び新用量医薬品として申請する効能・効果は「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」，用法・用量は「通常，アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量，1 日 1～15 mg を維持用量とし，1 日 1 回経口投与する。なお，症状により適宜増減するが，増量幅は 1 日量として最大 3 mg とし，1 日量は 15 mg を超えないこと。」である。

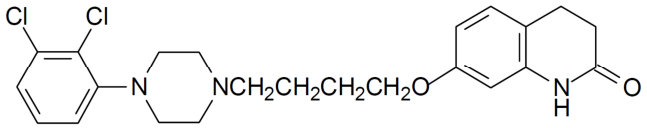


図 2.6.1-1　　アリピプラゾールの化学構造式

エビリファイ錠 1 mg
エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.2 薬理試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 3
2.6.2.4 安全性薬理試験 3
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 4

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

アリピプラゾールは，大塚製薬株式会社が合成・開発した非定型抗精神病薬であり，ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴とし，更にセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用，ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用 を併せ持つ薬剤である。日本では，1990 年より臨床試験が開始され，2006 年 1 月に統合失調症の効能で承認を取得し，同年 6 月よりエビリファイ錠 3 mg，同錠 6 mg 及び同散 1%が上市されている。今回追加効能として申請する「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」については，2006 年より米国にて臨床開発が開始され，米国では 2009 年 11 月に「自閉性障害に伴う興奮性：Irritability associated with autistic disorder」の効能・効果が小児患者（6～17 歳）に対して承認されている。

アリピプラゾール（OPC-14597，OPC-31，[redacted]-337039）の薬理試験（効力を裏付ける試験，副次的薬理，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験）は，統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に実施又は文献考察しており，その試験成績は経口剤承認申請時に提出した資料に基づき審査されている（経口剤承認申請資料概要 2.6.2.2 参照）。

今回申請する適応症である「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に関しては，発症要因についても本症の生物学的・薬理学的背景など不明な点が多く，効力を評価できる確定的な動物モデルも開発されていないため，効力を裏付ける試験は実施しなかった。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

アリピプラゾールは，ドパミン D_2 及び D_3 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{1A} 部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を介して，自閉スペクトラム症に伴う易刺激性において有効性を示すものと考えられたこと，更に，発症要因についても本症の生物学的・薬理学的背景など不明な点が多く，効力を評価できる確定的な動物モデルも開発されていないため[1]，効力を裏付ける試験は実施しなかった。

なお，上記の各受容体に対する薬理作用は経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に実施又は文献考察しており，その試験成績は経口剤承認申請時に提出した資料に基づき審査されている（経口剤承認申請資料概要 2.6.2.2 参照）。

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当する記載事項なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当する記載事項なし。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する記載事項なし。

[1] Ruhela RK, Prakash A, Medhi B. An urgent need for experimental animal model of autism in drug development. Annals Neurosciences. 2015; 22(1):44-9.

エビリファイ錠 1 mg
エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.3 薬理試験概要表

大塚製薬株式会社

2.6.3　薬理試験

2.6.3.1　アリピプラゾールの効力を裏付ける試験

アリピプラゾールの効力を裏付ける新規の試験は，実施していない。

2.6.3.2　副次的薬理試験

アリピプラゾールの副次的薬理試験は，実施していない。

2.6.3.3　安全性薬理試験

統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に，安全性薬理試験は評価されているため，新規の試験は実施していない。

2.6.3.4　薬力学的薬物相互作用試験

アリピプラゾールの薬力学的薬物相互作用試験は，実施していない。